Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses
München-Schwabing
(Prof. Oberndorfer).

Beitrag zur Frage der unreifen Sympathikustumoren.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Maximilians-Ludwigs-Universität München

vorgelegt von

P. VOIGTS.

NÜRNBERG.
Buchdruckerei von J. L. Stich.
1928.

BIBLIOTHEEK
RIJKS
UNIV
LEIDEN

Der im folgenden abzuhandelnde Fall einer malignen Geschwulst bietet auf den ersten Blick bezüglich des mikroskopischen Befundes nichts besonderes. Wenn man aber, angeregt durch die merkwürdige Lokalisation des Tumors, nach genauerer Untersuchung sich anschickt, ihn in das onkologische System einzureihen, bemerkt man erst die Schwierigkeiten, welche er sowohl morphologisch, ganz besonders aber bezüglich seiner Genese bietet.

Die Krankheitsgeschichte möge ungekürzt folgen:

Mit 14 Jahren Verletzung am linken Knie, seitdem Versteifung im linken Kniegelenk.

Vor sechs Jahren „Rheumatismus" im rechten Arm. Seit zwei Jahren auffallende Gesichtsblässe und leicht-bläuliche Lippen.

Anfang Februar 1926 Erkältung: Husten, Auswurf, Kopfschmerzen, Schmerzen auf der Brust, sowie ziehende, reißende Schmerzen im rechten Oberarm, gegen die Haut zu ausstrahlend, anfangs mit längeren schmerzfreien Intervallen, nach zwei bis drei Wochen dauernde intensive Schmerzen.

20. März Konsultation bei Prof. N. Röntgenaufnahme (techn. fehlerhaft, unscharf) ließ verwaschene Stellen am zweiten und dritten Brustwirbel vermuten. Wiederholung der Röntgenaufnahme wurde vom Patienten verweigert.

Im April Schwäche in beiden Beinen, keine Paraesthesien. Im Mai steigerten sich die Schmerzen im rechten Arm bis zur Unerträglichkeit. Der behandelnde Arzt hielt seinerseits immer noch an „Rheumatismus" fest: Salicyl, Atophan usw. wurde gegeben. Schließlich wurden Morphiuminjektionen nötig.

Seit Anfang Mai bettlägerig. Zu den Schmerzen im rechten Arm kamen stechende, brennende Schmerzen am rechten Schulterblatt. Im Juni subjektive Besserung.

18. Juni plötzliche Lähmung beider Beine; Ende Juni unfreiwilliger Urinabgang und Entwicklung von Oedemen an beiden Beinen.

Einlieferung ins Krankenhaus am 6. Juli 1926.

Befund:

62 Jahre alter Mann.

Guter Ernährungszustand, reichliches Fettpolster; blaß-pastöse Gesichtsfarbe, Skleren weiß. Schleimhäute mäßig injiziert. Zunge feucht, hintere Rachenwand borkig belegt.

Schilddrüse etwas diffus vergrößert.

Lungen: Rechts hinten unten Schallverkürzung vom neunten Brustwirbel abwärts; daselbst vesikulo-bronchiales Atmen mit inspiratorischem Knistern; sonst Lungen ohne Befund.

Herz: nicht vergrößert, Aktion beschleunigt, Töne rein.

Puls: beschleunigt, ungleich, mittel gefüllt, regelmäßig.

Leib: weich. Bis über den Nabel stehende Blase („Blasentumor" besteht seit über 14 Tagen und wurde vom behandelnden Arzte als der primäre Tumor bezeichnet, von dem die Rückenmarkserkrankung ausgehe).

Leistendrüsen ohne Befund. Extremitäten: beiderseits Knöchel-Oedeme.

Nervensystem: Pupillen gleich weit, reagieren gut auf Licht und Convergenz. Augenmuskeln ohne Befund. Nystagmus O; Facialis o. B. Zungen- und Gaumenbewegung intakt.

Armreflexe R xx, L x.

Bauchdeckenreflexe: Rechts oben x sonst O.

Cremasterreflex: R O, L O.

Patellarsehnenreflex: beiderseits O.

Achillessehnenreflex: beiderseits O.

Babinski: R O, L x.

Aktives Heben der Beine unmöglich. Der rechte Arm kann aktiv unter großen Schmerzen in allen Gelenken etwas bewegt werden.

Skelettsystem: Enorme Druck- und Klopfempfindlichkeit am vierten Hals- bis zweiten Brustwirbel; beim Beklopfen blitzartige Schmerzen im rechten Arm. Die Sensibilität kann bei dem schwerkranken Manne nicht geprüft werden.

Urin: Mit Katheter werden $2^1/_2$ Liter trüben alkalischen Harns entleert. Albumen xx, Ug x, Sediment: Leukozyten + +, granulierte Cylinder x.

Diagnose: Wirbelmetastasen im vierten Hals- bis zweiten Brustwirbel (primärer Tumor unbekannt).

Paraplegie beider Beine, Parese des rechten Armes.

Pyelonephritis.

Therapie: Symptomatische Behandlung: Luminal, Urotropin, Einlegen eines Dauerkatheters, täglich zweimal Spülung mit 3 % Borsäure.

9. Juli: Blasenspülung mit 40 % Hexamethylentetramin.

15. Juli: Befund unverändert. Patient wird infolge der unerträglichen Schmerzen in Halbnarkose gehalten (Luminal x Skopolamin).

16. Juli: Rectale Untersuchung o. B.

20. Juli: Zunehmender Verfall; etwas frequente, kurze Atmung. Lungen: Beiderseits hinten unten Schallverkürzung mit bronchialem Atem und feinblasigen Rasselgeräuschen.

24. Juli: Benommenheit, nächtliche Unruhe.

27. Juli: Exitus letalis.

Auszug aus dem Sektionsbericht (S. 471/26).

Die Sektion wurde am 28. Juli 1926 vom 1. Assistenten des Institutes Herrn Dr. Singer vorgenommen.

Außer einer hier nicht weiter interessierenden Bronchopneumonie und Cystopyelonephritis findet sich folgende Angabe:

Im Bereiche der Wirbelsäule finden sich scheinbar subperiostal gelegen am Wirbel-Körper sowie am Abgang der Processus costarii und der Rippen mäßig derbe, miteinander confluierende Tumormassen. Vornehmlich finden sich diese Knoten am Uebergang der Brust- in die Halswirbelsäule. Auf einem Schnitt zeigt der Knochen selbst keine Einlagerung.

Mikroskopischer Befund: Die Tumor-Knoten zeigen auf den verschiedenen Schnitten das Aussehen eines vorwiegend syncytial angeordneten kleinzelligen Sarkoms. Die Prostata gibt mikroskopisch keinerlei Anhaltspunkte für Carzinom.

Anatomische Diagnose:

Subperiostales Sarkom (vielleicht ausgehend vom Sympathikus) im Bereich der Brust- vor allem der Halswirbelsäule beiderseits.

Konfluierende bronchopneumonische Herde beider Lungen in den Unterlappen.

Eitrig-haemorrhagische Pyelitis, Cystitis (Cystopyelonephritis).

Mikroskopische Beschreibung des Tumors.

Infolge der großen Ausdehnung des Tumors längs der Hals- und Brustwirbelsäule beiderseits und seines festen Zusammenhanges mit der Wirbelsäule konnte nur ein Teil desselben bei der Sektion herausgenommen und der weiteren Untersuchung zugeführt werden. Aus diesem Grunde kann eine genaue topographische Abgrenzung des gesamten blastomatösen Prozesses nachträglich nicht mehr gegeben werden.

Das vorliegende Präparat gehört der Brustwirbelsäule an. Die Wirbelsäule wurde hier in der Medianlinie gespalten und die rechte Seite in einer Ausdehnung von sechs Wirbelkörpern im Zusammenhang mit den vertebralen Rippenenden herausgelöst. Das so gewonnene Präparat wurde in Formalin eingelegt.

Bei Betrachtung von vorn sieht man folgendes:

Die Wirbelkörper sowie die processus costarii und die Abgänge der Rippen sind von zahlreichen bis über Drei-Markstück großen, flach erhabenen grauweißen, ziemlich derben Knoten bedeckt, deren glatte Oberfläche von der Pleura parietalis überzogen wird. Die meisten dieser Knoten konfluieren miteinander und bilden so eine große zusammenhängende flache Tumormasse.

Besonders auffallend ist die Anordnung der Tumorknoten im Winkel zwischen Wirbelkörpern und Rippen. Hier finden sich in einer Regelmäßigkeit, die im übrigen vermißt wird, die Knoten im Bereich der processus costarii gelegen, und zwar an Zahl genau den Rippen entsprechend. Von dem hier normalerweise verlaufenden Grenzstrang des Sympathikus ist nichts zu sehen; er scheint in die Knoten und die sie verbindenden Tumormassen

eingebettet zu sein. Lateralwärts finden sich die Rippen und besonders die Zwischenrippenräume, soweit am Präparat vorhanden, von Tumormassen bedeckt.

Die Schnittfläche der Wirbelkörper und Bögen sowie der Rippen und das Innere des Rückenmarkskanales lassen keine Beziehungen zum Tumor erkennen.

Mikroskopischer Befund.

Zwecks mikroskopischer Untersuchung wurden aus den verschiedensten Teilen des Tumors zahlreiche kleine Gewebsblöcke herausgeschnitten und zum Teil in Formalin, zum Teil in Paraffin gehärtet; eine quer zur Längsrichtung der Wirbelsäule abgetrennte Gewebsscheibe, dem gesamten Querschnitt des makroskopischen Präparates entsprechend, wurde in Celloidin eingebettet. Folgende Färbemethoden kamen zur Anwendung:

1. Hämatoxylin - Eosin - Färbung,
2. v. Gieson - Bindegewebsfärbung,
3. Sudan - Fettfärbung,
4. Markscheidenfärbung nach Spielmeyer,
5. Silberimprägnation nach Bielschowski,
6. Eisenhämatoxylin - Färbung nach Haidenhain,
7. Tuberkelbazillen - Färbung nach Ziehl.

Zur kurzen Orientierung möge einer der zahlreich angefertigten Hämatoxylin - Eosin - Gefrierschnitte dienen, die in allen Teilen des Tumors gleiche oder doch sehr ähnliche Bilder bieten:

Bei Lupenvergrößerung (Winkel Okular 3 Objektiv 1) ist der erste Eindruck: der Reichtum an Parenchym. Das dunkle Blau der zu einer einzigen Farbempfindung zusammenfließenden unzähligen, eben einzeln sichtbaren Kerne überdeckt das blaß gefärbte zarte Stromagerüst. Zwar wechseln stärker und schwächer gefärbte Partien, hier und dort auch schärfer gegeneinander abgegrenzt, im wesentlichen aber herrscht eine gewisse regellose Eintönigkeit. Es fehlt der strukturelle Rhythmus, wie man ihn an normalen und häufig auch noch an pathologisch veränderten Organen zu sehen gewöhnt ist. Auffallend sind kreisrunde, helle Aussparungen, die bald einzeln verstreut, bald in Gruppen in der Tumormasse liegen und an manchen Stellen zu großen Komplexen zusammenfließen, ein feines polyedrisches Netzwerk zwischen sich lassend. Hier und dort durchziehen einzelne etwas stärkere Bindegewebsbündel, Gefäße und Nerven enthaltend, das Gesichtsfeld.

Die genauere Betrachtung des Tumors möge bei der Tumorzelle selbst beginnen, ihren Aufbau erläutern und ihre Beziehungen zu den Nachbarzellen klar stellen. Dann kann die Betrachtung des Stromas und der in ihm enthaltenen Gefäße und Nerven folgen. Zum Schluß seien die Beziehungen des Tumors zu den Nachbarorganen erwähnt.

Wenn man bei starken Vergrößerungen (Winkel Objektiv 6 Okular 3 und 5) an Hand von Paraffinschnitten eine große An-

zahl Tumorzellen nacheinander betrachtet, sieht man, daß ihre Kerne bezüglich Größe, Gestalt und Chromatin beträchtliche Unterschiede darbieten. Die einen ähneln kleinen Lymphocytenkernen, andere wieder übertreffen diese um ein mehrfaches; dazwischen finden sich alle Uebergänge. Auch die Gestalt variiert sehr; runde bis ovale Formen herrschen vor, doch finden sich auch polyedrische oder unregelmäßig gebuchtete Kerne. Man kann nicht eigentlich sagen, daß die Form an bestimmte Größen gebunden ist; immerhin zeigen die großen Kerne meist weichere Konturen. Bezüglich des Gehalts an Chromatin sowie der Struktur desselben finden sich große Unterschiede. Tiefblau, fast diffus gefärbte Kerne auf der einen Seite, helle zartstrukturierte auf der anderen. Meist pflegt die Chromatindichte in umgekehrtem Verhältnis zur Kerngröße zu stehen, doch sieht man auch reichlich kleine helle und große dunkle Kerne. Bald ist das Chromatin in zarten wabigen Netzen mit kleinen Körnchen an den Knotenpunkten angeordnet, bald liegt es in gröberen Schollen, oft ist überhaupt keine Struktur mehr kenntlich. Reine Mitosen finden sich nur spärlich, dagegen deuten ungleiche Verteilung oder Verklumpung des Chromatins hie und da auf pathologische Teilungsvorgänge. Auch regressive Prozesse, Kernzertrümmerung, blassere Färbung usw., finden sich gelegentlich. Das zart rosa gefärbte Zellplasma ist deutlich sichtbar; die Zellgrenzen sind meist gut kenntlich. Die Zellen sind von runder bis ovaler Gestalt; wo sie aneinander liegen polyedrisch.

Die Kern-Plasmarelation ist nicht immer die gleiche; während manche Zellen einen den Kern um ein vielfaches übertreffenden Zellleib haben, liegt er in anderen nur als schmaler Saum dem Kern an. Manche Kerne liegen scheinbar plasmalos im Gewebe, doch dürfte es sich hier wohl um Artefakte handeln. Der robustere Kern überdauert die Präparation eben leichter als das zarte Plasma. Jedenfalls verfügen die meisten Zellen über einen gut ausgebildeten Protoplasmaleib. Sie erinnern stellenweise an Leberzellen, nur sind diese bedeutend größer und plasmareicher. Ueber die Struktur des Plasmas läßt sich nur mutmaßen, es zeigt diffuse Färbung, nur hier und dort hat man den Eindruck eines wabigen Aufbaues.

Was nun die Beziehungen der Tumorzellen zueinander betrifft, so kommt das ganz auf die Entwicklung des zwischen ihnen gelegenen Stromas an. Wo dieses sich in großer Mächtigkeit als lockeres richtungsloses Füllgewebe findet, sieht man die Zellen regellos verstreut, einzeln oder zu wenigen beieinander liegend. Wo sie etwas dichter liegen, erkennt man die Neigung zur Bildung kleinerer oder größerer Zellgruppen. Bald sind es kleine dichte Haufen, bald kurze Zellketten, in denen die Zellgrenzen ohne erkennbares Zwischengewebe aufeinander stoßen. An manchen Stellen hat man den Eindruck kleiner synzytialer Bildungen.

Kommt man nun an Stellen, wo das Parenchym in dichter Masse in ein mehr weniger spärliches Stroma eingebettet ist,

so läßt sich auch hier meist noch eine gewisse Gliederung durch das Stroma erkennen. Wo dieses in längsgerichteten Zügen angeordnet ist, haben auch die Zellen eine mehr streifige Anordnung zu kettenartigen Gebilden; wo eine bestimmte Richtungstendenz fehlt, legen sich die Zellen zu soliden Haufen zusammen oder konzentrieren sich um kleine Stromainseln, sodaß ein mehr alveoläres Bild entsteht. An vielen Stellen hat man den Eindruck einer geschlossenen großen Zellmasse, die nur hie und da feine Spalten für das ernährende Gewebe aufweist.

Mit der Beschreibung des Parenchyms ist eigentlich auch die des Bindesgewebes gegeben, das ja die parenchymfreien Stellen füllt. Wenn man nun die Schnitte im ganzen überblickt, sieht man, daß das Bindegewebe gegenüber dem Parenchym wesentlich zurücktritt. Größere derbe Bündel sind nur wenige vorhanden; in ihnen verlaufen die größeren Gefäße und Nerven. Die Anordnung der feineren Bündel ist verschieden. Stellen mit vielen kleinen parallel oder maschig verlaufenden Bündelchen wechseln mit solchen, die im van Gieson - Präparat bei schwacher Vergrößerung überhaupt kein Rot zeigen oder nur einen zarten rosa Schleier. Dieses letztere Verhalten überwiegt. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man ein zartes, kleine Zellgruppen umspinnendes Gerüstwerk. Einen schöneren und genaueren Einblick vermittelt das Bielschowski - Präparat. Ein ungemein zartes, verwirrendes Rankenwerk feinster Fasern hüllt die Tumorzellen ein, stützt sie und vermittelt zugleich die Ernährung. Das Bindegewebe besonders in den gröberen Bündeln ist zellarm, stellenweise sieht es fast hyalin aus. Die Kerne zeigen nichts besonderes, sind längsoval bis stäbchenförmig; jedenfalls sind sie selbst in den dichten Parenchymmassen deutlich als solche zu erkennen. Größere und kleinere Blutgefäße finden sich ziemlich reichlich. Die Kapillaren, soweit nicht mit roten Blutkörperchen gefüllt, sind an den langausgezogenen Endothelkernen leicht kenntlich. An einigen Stellen sind Blutungen im Tumorgewebe sichtbar. Im Lumen einer größeren Vene finden sich zahlreiche Tumorzellen; sonst sieht man nirgends eine Infiltration der Gefäß- und Nervenscheiden bezw. des Inneren dieser Gebilde.

Von besonderem Interesse ist ein Gefrierschnitt, der den Grenzstrang des Sympathikus in etwa $1^1/_2$ cm Länge in der Verlaufsrichtung getroffen zeigt. Er bietet ein ganz normales Bild mit seinen zahlreichen teils stark pigmentierten Ganglienzellen, den Kapselzellen und durchlaufenden Nervensträngen. Er ist in seiner ganzen hier sichtbaren Ausdehnung vom Tumor umgeben, zeigt aber nirgends Beziehungen zu demselben. An einigen Stellen sieht man wohl Tumorzellen in der äußeren Bindegewebscheide liegen, die nervöse Substanz selbst bleibt überall frei; Kompressionserscheinungen sind gleichfalls nicht zu sehen. Auch in einigen Paraffinschnitten finden sich Querschnitte des Grenzstranges, die eben denselben Befund bieten.

Das in Celloidin eingebettete und mit Hämatoxylin - Eosin gefärbte Querschnittspräparat gibt einen guten Ueberblick über die Beziehungen des Tumors zu den Wirbelkörpern und Rippen. In $^1/_2$ bis $^3/_4$ cm Stärke decken die Tumormassen den Knochen, überall das gewohnte Bild bietend. Die runden im Sudanpräparat leuchtend orangerot gefärbten Aussparungen finden sich hier in großer Menge, meist diffus über den ganzen Bereich des Tumors verstreut, stellenweise jedoch zu geschlossenen Formationen zusammentretend. Ueberall reicht der blastomatöse Prozeß bis an das Periost heran, dieses an den meisten Stellen aufsplitternd. Hie und da fehlt das Periost ganz und die Tumorzellen treten in direkte Beziehung zur Knochensubstanz. Auch die Compakta findet sich nur noch an wenigen Stellen als breite Knochenschicht vor. Meistens erscheint sie bedeutend verschmälert, oft kaum noch vorhanden. Das hinter ihr gelegene Spongiosagerüst ist zart, man hat auch hier häufig den Eindruck einer Substanzverminderung. Osteoklasten sind nicht deutlich zu erkennen, es scheint sich mehr um Druckatrophie zu handeln. Das in den Spongiosaräumen gelegene Mark ist zum größten Teil von Tumorzellen durchsetzt, es finden sich aber auch noch freie Markräume. Auffallend und neu gegenüber dem außerhalb des Knochens gelegenen Tumors ist hier das Vorhandensein reichlicher Nekrosen im Tumorparenchym.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß eine Untersuchung auf Tuberkelbazillen negativen Erfolg hatte.

Deutung der Befunde.

Es wurde bereits eingangs erwähnt, daß bei der Sektion des vorliegenden Falles vor allem die makroskopische Anordnung der Tumorknoten die Aufmerksamkeit auf sich zog. Die eigentümlich regelmäßige Lagerung der Knoten über den Rippenköpfchen beiderseits und die Unmöglichkeit, den Grenzstrang des Sympathikus makroskopisch aufzufinden, ließen an eine blastomatöse Systemerkrankung desselben denken, ausgehend von der nervösen Substanz selbst, also ein echtes Neurom im Sinne Virchows.

Nun ist, seit Loretz im Jahre 1870 als erster ein sicheres Ganglioneurom beschrieben hat, eine große Anzahl dieser Tumoren bekannt geworden. Man fand sie in den verschiedensten Regionen des Körpers, im Gehirn, im Sympathikus des Halses sowie der Brust- und Bauchhöhle, in den Nebennieren, der Appendix, im Beckenbindegewebe usw.; auch ergab sich, daß meist Frauen Trägerinnen waren (bis zu 70 %) und der Sitz der Geschwulst häufiger auf der linken Körperseite zu suchen sei. Ferner wurde eine Altersdisposition für die ersten Lebensjahrzehnte festgestellt. Der überwiegend größte Teil der Tumoren wurde im Bauchsympathikus gefunden. An Größe sehr schwankend (von Kirschkern- bis Schädelgröße), meist scharf begrenzt und von ziemlich derber Konsistenz, expansiv wachsend, selten me-

tastasierend, zeigen sie benignen Charakter, soweit die Lokalisation als solche nicht schon Störungen macht. Ein Ganglioneurom von der Anordnung und Ausdehnung wie in unserem Falle wurde noch niemals beschrieben.

Mikroskopisch bieten sie alle ähnliche Bilder, die nur durch das Ueberwiegen des einen oder anderen Elementes, durch regressive Vorgänge, Hämorrhagien oder xanthomatöse Einlagerungen usw. variieren. Beweisend ist das geschwulstmäßige Vorhandensein von Ganglienzellen, zumal an Orten, wo sonst keine gefunden werden. Außerdem finden sich Nervenfasern, bald an Masse überwiegend, bald in geringer Ausbildung, manchmal mit Mark, öfters ohne solches. Andere häufig noch enthaltene Elemente sollen später Erwähnung finden.

Die zunächst angefertigten Schnitte zeigten nichts derartiges und auch die später zum Teil in Serien angefertigten und nach den verschiedensten Methoden gefärbten Schnitte enttäuschten. Keine Ganglienzelle, keine geschwulstmäßig gewachsene Nervenfaser, immer das gleiche eintönige wie ein Sarkom aussehende Bild. Nur an einer Stelle fand man den unversehrten und mit dem Tumor keinerlei Zusammenhang zeigenden Grenzstrang. Ein Ganglioneurom konnte es also nicht sein.

Nun haben eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahrzehnte weitere Kenntnisse über nervöse Tumoren, speziell des Sympathikus, vermittelt. Sei haben gezeigt, daß es außer den relativ reifen Ganglioneuromen unreife Geschwülste dieser Art gibt, welche ein ganz anderes Bild bieten. Sie sind von Virchow noch zu den Sarkomen gerechnet und auch von vielen späteren Autoren als solche beschrieben. Heute weiß man, daß es keine Sarkome, sondern echte von nervöser Substanz ausgehende Tumoren sind. Es hat vieler Arbeit bedurft, ehe man zu den Vorstellungen, wie wir sie heute haben, gelangt ist.

Zunächst wurde man auf die Zwischensubstanz aufmerksam (Küster). Sie färbte sich mit Säurefuchsin gelb und nicht rot wie gewöhnliches Bindegewebe; dann fanden sich eigentümliche Zellgruppierungen, die Küster Rosetten nannte wegen ihrer Aehnlichkeit mit Gliomrosetten. Er bezeichnete deshalb diese Tumoren auch als Gliome; einige französische Forscher schlossen sich dieser Meinung an. Inzwischen waren Kohns und Wiesels Arbeiten über die Entwicklungsgeschichte des Sympathikus und der Nebennieren erschienen. Sie gaben einer neuen Auffassung Raum; auch hatte Marchand vorher bereits einen Tumor beschrieben, bei welcher Gelegenheit er von unreifen Zellen des Sympathikus sprach. Man glaubte jetzt die Urformen der Ganglienzellen gefunden zu haben. Poll sprach von Sympathogonien, Sympathoblasten, Phäochromoblasten usw. Kretz (1902) führte als erster auf diese Sympathogonien jene kongenitalen Geschwülste zurück, welche er als „gleichzeitige sarkomatöse Entartung von Leber und rechter Nebenniere" bezeichnete; Wiesel und andere nannten diese Tumoren Paragangliome.

Jahrelang währte der Streit hie Gliom (Schilder u. a.), hie Sympathogoniom (Wright). Pick und Bielschowski schlossen sich in ihrer viel zitierten Arbeit der Lehre von den undifferenzierten Nervenzellen an, hoben aber den Zusammenhang dieser Tumoren mit dem Sympathikus stärker hervor und nannten diese daher „Sympathoblastome" oder „embryonale sympathische Gangliome". Sie rechneten diese Tumoren zu den unausgereiften Neuromen ihres Systems. Seitdem ist eine Reihe weiterer derartiger Fälle veröffentlicht worden von:

Landau: Die malignen Neuroblastome des Sympathikus. (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 11.)

Martius: Maligner Sympathoblastentumor des Halssympathikus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom. (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 12.)

Robertson: Das Ganglioneuroblastom, ein besonderer Typ im System der Neurome. (Virchows Archiv Bd. 220.)

Verfasser gibt außerdem die Literatur aller bis dahin veröffentlichten Fälle an.

Kohler: Ein malignes Sympathogoniom der Nebenniere mit Lebermetastasen. (Zentralblatt für Pathologie 1917 S. 247.)

Quirin: Beitrag zur Kenntnis der embryonalen Sympathome. (Zentralblatt 1921/22 S. 184.)

Barnewitz: Zur Kenntnis des Neuroblastoma sympathicum. (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 1921 S. 2.)

Miller: Paraganglion des Brustsympathikus. (Zentralblatt 1924/25.)

Eine sehr deutliche schematische Uebersicht über die physiologische Entwicklung des Sympathikus sowie die entsprechenden Geschwulstformen gibt Landau.

Er geht aus vom Neuroektoderm des Medullarrohres und der Spinalganglien, also vom völlig undifferenzierten multipotenten Neurocyten. Die entsprechende Geschwulstart ist rein zellig, von epithelialem oder epithelähnlichem Bau; Marchand hat ein solches Neurozytom beschrieben, am Sympathikus ist es noch niemals beobachtet worden.

Vom Neurocyten leiten sich die Bildungszellen des Sympathikus (Wiesel) oder Sympathogonien (Poll) ab. Sie haben chromatinreiche, lymphocyten-ähnliche Kerne und spärlichstes, oft kaum sichtbares Protoplasma. Reine Sympathogoniome sind nicht beschrieben worden. Diese Tumorart findet sich fast immer als Bestandteil ausreifender Ganglioneurome.

Die nächste Zellstufe sind die Sympathoblasten und Phäochromoblasten (Poll); sie stellen den Uebergang zu den ausgebildeten Ganglienzellen bezw. chromaffinen Zellen dar. Die Kerne werden heller und größer (bläschenförmig), das Protoplasma

nimmt an Menge zu. Die Phäochromoblasten zeigen außerdem beginnende Chromaffinität und Anordnung der Zellen zu epithelialen Verbänden. Auch hier sind keine entsprechenden reinen Geschwulstformen bekannt geworden, sondern es findet sich diese Zellform meist mit reiferen und unreiferen Formen in Ganglioneuromen. Als letztes folgt die reife Ganglienzelle bezw. chromaffine Zelle mit dem entsprechenden, meist auch unreiferen Elemente enthaltenden Ganglioneurom bezw. Paragangliom.

Zur Ergänzung dieses Systems mag der Fall von Martius angeführt werden, der in der Hauptsache als Sympathoblastom angesprochen wird.

Wenn man sich eine genauere Vorstellung über diese unreifen Tumoren machen will und daraufhin die Literatur noch-einmal durchsieht, findet man etwa folgendes:

Vorkommen meist bei Kindern in den ersten Lebensjahren, aber auch das spätere Alter bleibt nicht verschont (siehe den Fall von Barnewitz betr. eine 37 jährige Frau). Die Größe schwankt sehr; bis zu über Mannskopf große Tumoren sind beschrieben worden. Jeder Sympathikusanteil kann befallen werden. Die Konsistenz schwankt je nach dem Gehalt an Stroma, Hämorrhagien, Nekrosen usw. Meist expansiv wachsend, häufig metastasierend. Die Farbe ist graugelb bis graurot, der Bau ist alveolär oder streifig. Die Zellen zeigen alle Uebergänge von den Sympathogonien bis zu reifen Ganglienzellen. Mitosen meist nicht sehr zahlreich. Anordnung in Kugeln oder Rosetten je nach Entwicklung der feinen netzartigen oder bündeligen Zwischensubstanz, deren tinktorielles Verhalten von dem des gewöhnlichen Bindegewebes abweicht. Nervenfaserbildung deutet schon auf fortschreitende Ausreifung.

Wie verhält sich hierzu der Tumor des vorliegenden Falles?

Der Träger desselben ist 62 Jahre alt. Der Beginn des blastomatösen Prozesses ist meistens wohl in die intrauterine Zeit zu verlegen; jedenfalls sterben die davon Befallenen gewöhnlich in den ersten Lebensjahren, ein Zeichen für die außerordentliche Bösartigkeit dieser Geschwülste. Ein Alter wie das der 37 jährigen Frau im Falle Barnewitz ist extrem selten. Man muß hier annehmen, daß die von der normalen Entwicklung ausgeschalteten Zellen jahrzehntelang in ruhendem Zustand gewesen sind, bis irgend ein Entwicklungsreiz den blastomatösen Prozeß in Gang gebracht hat. Solches müßte man hier in noch erhöhtem Maße annehmen. Vornehmlich deutet ja die Lokalisation auf den Grenzstrang des Sympathikus hin; Größe, Farbe und Konsistenz können als zutreffend bezeichnet werden. Das Wachstum gegen Knochen und Fettgewebe ist infiltrierend, die durchziehenden Gebilde dagegen sind frei von Tumorzellen. Die Oberfläche gegen die Brusthöhle ist glatt, von Pleura überzogen; keine Kapselbildung, mittelmäßige Durchblutung.

Während sich makroskopisch manche Anklänge an die in Frage stehenden Tumoren ergeben, führt der mikroskopische Befund zu keinem eindeutigen Ergebnis. Die Tumorzellen entsprechen zumeist durchaus nicht den Sympathogonien, auch dort nicht, wo gehörige Kernform und diffuse dunkle Färbung des Chromatins vorhanden sind, denn fast in allen Zellen findet sich ein ziemlich reichliches Protoplasma. Eher wäre eine fortgeschrittenere Differenzierung der Zellen denkbar, denn viele Kerne zeigen eine bläschenförmige Gestalt und ein zartes Chromatingerüst. Irgendwelche schon eher an fertige Ganglienzellen erinnernde Elemente, wie sie bisher in allen auch vorwiegend unreifen Sympathikusgeschwülsten gesehen worden sind, finden sich nicht. Also müßten sich hier alle Zellen auf einer fast gleichen Entwicklungsstufe im Sinne eines Sympathoblastoms finden. Es bedarf aber noch weiterer Kriterien, wie sie sich in allen einschlägigen Arbeiten gefunden haben.

Da ist vor allem die merkwürdige Art der Aneinanderlagerung der Zellen zu kugeligen Gebilden zu nennen, die dort, wo eine feine fibrilläre Substanz im Zentrum vorhanden ist, Rosetten heißen. Auch im gegenwärtigen Falle zeigen die Zellen Neigung, zu alveolären oder streifigen Gebilden zusammenzutreten; man hat hie und da den Eindruck rosettenartiger Gebilde. Jedoch stehen sie in keinem Vergleich zu den schönen Rosetten, wie sie in den Mikrophotogrammen zum Beispiel bei Landau zu sehen sind. Ferner fehlen die Abweichungen im tinktoriellen Verhalten der feinen fibrillären Substanz, wie sie von allen Autoren als charakteristisch beschrieben worden sind, sowie die feinen bündeligen Ausstrahlungen derselben aus den Rosetten. (Vor allem aber wäre es doch merkwürdig, in einem aus Sympathoblasten bestehenden Tumor von solchen Ausmaßen plötzlich in verschiedenen Schnitten den ausgereiften normalen Grenzstrang des Sympathikus zu finden ohne jegliche Beziehung zur Geschwulst.)

Nun muß man außer der besprochenen Möglichkeit auch noch einige andere bedenken. Vor allem käme da die Lymphogranulomatose in Betracht, umsomehr, als von Heinz (im Institut von Oberndorfer) ein solcher dem unseren sehr ähnlicher Fall beschrieben worden ist. Es fanden sich bei einer erwachsenen Person im Bereich des sechsten Brust- bis dritten Lendenwirbels einzelne miteinander verbackene, den Wirbelkörpern sowie den Zwischenräumen bis zum Rippenwinkel aufliegende Knoten von ähnlicher Beschaffenheit wie im gegenwärtigen Falle. Die mikroskopische Untersuchung ergab typische Bilder; es handelte sich um lymphogranulomatöse Umwandlung besonders der Lymphoglandulae intercostales posteriores. In unseren mikroskopischen Bildern finden sich keinerlei Anhaltspunkte einer solchen Erkrankung. Es fehlen sowohl die Fibroblasten, die Sternbergschen Riesenzellen als auch eosinophile Leukocyten. Dem zweiten kernarmen Stadium entsprechen die Bilder erst

recht nicht. Tuberkelbazillen, wie sie in tuberkulösen Granulomen, manchmal auch bei Lymphogranulomatose angefunden werden, ließen sich nirgends nachweisen.

Lymphogranulomatose liegt nicht vor, die Abstammung vom nervösen Gewebe ist schwer zu beweisen. So bleibt schließlich doch nur eine sarkomatöse Wucherung übrig. Ein primärer Tumor wurde nicht gefunden, immerhin hätte er bei der Sektion ja übersehen werden können. Aber die Metastasierung von einem doch meist einseitig gelegenen Tumor aus in zwei zu einander symmetrischen Lymphsystemen beider Körperseiten ist unwahrscheinlich. Wenn sich nun an irgendeiner Stelle, etwa des Periostes eines Wirbelkörpers, im Bereich der Medianlinie ein jetzt weder makroskopisch noch mikroskopisch unterscheidbarer Primärtumor befunden haben würde und von dort aus die beiderseitigen Lymphsysteme metastasierend infiltriert hätte, so wäre das sehr wohl denkbar; jedenfalls eher als ein multiples gleichzeitiges Auftreten zahlreicher Sarkomknoten. Der Beginn des blastomatösen Prozesses wäre wohl am ehesten im Periost zu suchen, denn die Sympathikusbindegewebsscheiden erwiesen sich, soweit in den Schnitten getroffen, als intakt; während das Periost meist gesplittert oder gar nicht mehr vorhanden ist. Ueber die Interspinalganglien und ihre bindegewebige Hülle läßt sich leider nichts aussagen, da sie in keinem der großen Querschnitte angetroffen wurden.

Wenn man, die bisherigen Ausführungen überblickend, zu einem endgültigen Resultat zu gelangen sucht, wird man zusammenfassend etwa folgendes feststellen müssen:

Der makroskopische Aufbau des Tumors macht das Bestehen eines vom Sympathikus bezw. seiner Bildungselemente ausgehenden blastomatösen Prozesses wahrscheinlich. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt diesen Verdacht nicht; es ist aber auch nicht möglich, ihn durch strikte Beweise ad absurdum zu führen. Am wahrscheinlichsten ist die Deutung des Tumors als eines median gelegenen periostalen Sarkoms mit beiderseitiger metastasierender Infiltration der Lymphsysteme der Wirbelsäule.

Damit ist man gewissermaßen wieder zum Ausgangspunkt der ganzen Betrachtung zurückgekehrt; das Ergebnis ist nicht eben ermutigend. Aber man muß sich vor Augen halten, was von vielen Autoren immer wieder betont wird, daß nämlich in gewissen primitiven Stadien der Geschwülste eine klare Entscheidung bezüglich ihrer Genese nicht möglich ist.

Am Schluß meiner Betrachtungen angelangt, danke ich meinem sehr verehrten Chef Herrn Prof. Oberndorfer für die freundliche Unterstützung, welche er mir bei Anfertigung dieser Arbeit gewährt hat. Auch dem ersten Assistenten Herrn Dr. Singer sei an dieser Stelle für seine Beihilfe gedankt.

LITERATUR-ÜBERSICHT.

1. Baltisberger: Ein Fall von Rankenneurom im Mesenterium des Dünndarms.
   (Ziegler, Beiträge zur pathologischen Anatomie Bd. 70.)
2. Barnewitz: Zur Kenntnis des Neuroblastoma sympathikum.
   (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 26.)
3. Beitzke: Vorweisung eines xanthomatösen Ganglioneuroms des Acusticus.
   (Zentral-Blatt für Pathologie 1921/22.)
4. Beitzke: Ueber ein Ganglioneuroma xanthomatosum.
   (Ziegler, Beiträge zur pathologischen Anatomie Bd. 69.)
5. Berner: Ein Fall von malignem Ganglioneurom.
   (Ziegler, Beiträge zur pathologischen Anatomie Bd. 70.)
6. Biedel: Innere Sekretion, 1913.
7. Borst: Die Lehre von den Geschwülsten, 1902.
8. B. Fischer: Grundprobleme der Geschwulstlehre.
   (Frankfurter Zeitschrift Bd. 11 und 12.)
9. Freund: Ein Ganglioneurom des Halssympathikus.
   (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 13.)
10. Friedrich: Ein Fall von Ganglioneurom des Sympathikus.
    (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 10.)
11. Geller: Ueber ein Ganglioneurom der Nebenniere.
    (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 14.)
12. Henke und Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 8.
13. Heinz: Ein Beitrag zur Lehre von der Lymphogranulomatose.
    (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 10.)
14. Homma: Ueber einen Fall von Ganglioneuroma sympathikum der Regio mandibularis.
    (Ziegler, Beiträge zur Patholgoie Bd. 72.)
15. Hook: Ein Ganglioneurom der Nebenniere, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome.
    (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 7.)
16. Letterer: Ueber heterotype Geschwülste der Aderhautgeflechte (Enchondrom, Gliom und Ganglioneurom).
    (Ziegler, Beiträge zur Pathologie Bd. 72.)
17. Landau: Die malignen Neuroblastome des Sympathikus.
    (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 11.)
18. Miller: Ein Paragangliom des Brustsympathikus.
    (Zentral-Blatt für Pathologie 1924/25.)
19. Martius: Maligner Sympathoblastentumor des Halssympathikus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom.
    (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 12.)

20. Oberndorfer: Ueber Multiplizität von Tumoren.
(Münchner Medizinische Wochenschrift 1905 Nr. 31.)

21. Oberndorfer: Beitrag zur Frage der Ganglioneurome.
(Ziegler, Beitr. zur pathol. Anat. u. allg. Pathol. Bd. 41.)

22. Oberndorfer: Partieller, primärer Riesenwuchs des Wurmfortsatzes, kombiniert mit Ganglioneuromatose (ein Beitrag zur Entstehung der Ganglienzellen).
(Zeitschrift f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie 1921.)

23. Oberndorfer: Ganglioneuromatosen und Riesenwuchs der Appendix.
(Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft Jena 1921.)

24. Olivecrona: Zwei Ganglioneurome des Großhirns.
(Virchows Archiv Bd. 226.)

25. Peters: Zur Kenntnis der Ganglioneurome.
(Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 13.)

26. Pick und Bielschowski: Ueber das System der Neurome und Beobachtungen an einem Ganglioneurom des Gehirns (nebst Untersuchungen über die Genese der Nervenfasern in Neurinomen).
(Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie 1912.)

27. Robertson: Das Ganglioneuroblastom, ein besonderer Typus im System der Neurome.
(Virchows Archiv Bd. 220.)

28. Robertson: Ein Fall von Ganglioneurom am Boden des dritten Ventrikels mit Einbeziehung des Chiasma optikum.
(Virchows Archiv Bd. 220.)

29. Ribbert: Geschwulstlehre, 1904.

30. Schmincke: Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome.
(Beiträge zur pathol. Anat. und allgem. Pathol. Bd. 47.)

31. Sommerfeld: Ein Fall von Ganglioneurom am Hals.
(Zentral-Blatt für Pathologie 1919/20.)

32. Wassmund: Ein Ganglioneurom der Nebenniere.
(Virchows Archiv Bd. 226.)

Referate im Zentral-Blatt für pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie über weitere einschlägige Arbeiten:

1911: Kraus, Basile.
1912: Pick, Schorr, Sato.
1913: Krauß, Macnaughtom.
1915: Krecke.
1917: Hoffmann.
1919/20: Geymüller.
1920/21: Lhermitte und Dumas, Lhermitte und Duchos.
1921/22: Kirch, Masson, Quirin.
1923/24: Stöckel, Sippel.
1924/25: Josephy.

Lebenslauf.

Ich, Paul Gustav Voigts, geboren am 22. Juni 1901 in Hannover als Sohn des Kürschners Paul Voigts und seiner Ehefrau Luise, besuchte von 1908 bis 1920 die Oberrealschule zu Hameln a. d. Weser. Nach bestandener Reifeprüfung begann ich meine medizinischen Studien an der Universität Heidelberg. Vom dritten Semester ab studierte ich, mit Ausnahme eines klinischen Semesters in Zürich, in München und machte hier auch mein Staatsexamen. Nach Beendigung dieser Prüfung (Juni 1926) arbeitete ich zehn Monate lang als Praktikant im pathologischen Institute des Krankenhauses München-Schwabing bei Herrn Professor Oberndorfer und fertigte während dieser Zeit obige Arbeit an. Vom Mai 1927 bis zum Ende des Jahres als Praktikant und Volontärarzt auf der Inneren Abteilung desselben Krankenhauses bei Geheimrat Professor Dr. Kerschensteiner. Seit dem 1. Januar 1928 Assistenzarzt bei dem Geheimen Sanitätsrat Dr. Dr. h. c. Alfons Stauder in Nürnberg.